

81 ENE 1972



Int. Cl. CO7D//AGAK

F.E. 10-3-75 404791

NUMERO 404.791

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un<sup>a</sup>

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS XANTONA-CAR  
BOXILICOS DISUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 217.300 del 12-1-72

l.a.



1

METODO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS  
XANTONA-CARBOXILICOS DISUSTITUIDOS

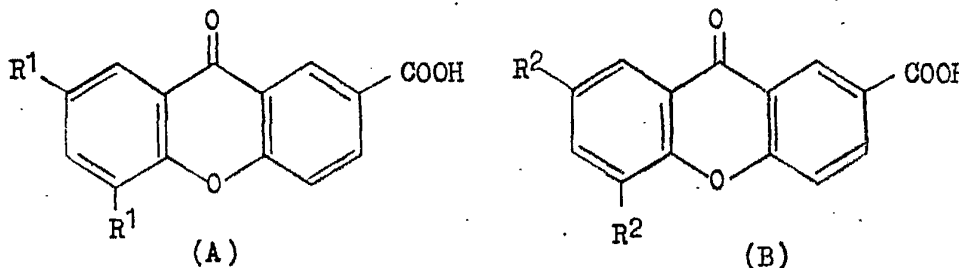
5

La presente invención está dirigida al método para preparar nuevos derivados de ácidos xantona-carboxílicos disustituídos, a composiciones que los contienen y a métodos que utilizan estos compuestos como ingrediente esencial en el tratamiento de síntomas asociados con manifestaciones alérgicas, por ejemplo, padecimientos asmáticos.

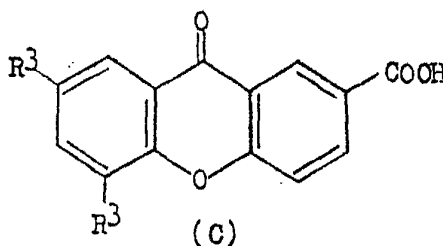
10

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a los nuevos derivados de ácidos xantona-2-carboxílicos disustituídos en C-5 y C-7 seleccionados entre los representados por las fórmulas siguientes:

15



20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos farmacéuticamente aceptables;

donde cada radical  $R^1$  es alquiltio inferior, uno de los radicales  $R^2$  es alquiltio inferior, y el otro es alquilo inferior, y

30

uno de los radicales  $R^3$  es alquiltio inferior y el otro es alcoxi inferior.



- 4 404791



1 das por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. Por lo  
tanto, el método sirve en el alivio de estos síntomas para  
inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando los com-  
puestos se administran en una cantidad efectiva. Aun cuando  
5 no se pretende quedar limitados a ningún mecanismo de acción  
teórico, se supone que el método opera por inhibición de la  
liberación y/o acción de los productos tóxicos, v.g. histami-  
na, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta  
(SRS-A) y otras, las cuales son producidas como resultado  
10 de una combinación del anticuerpo y antígeno específicos  
(reacción alérgica). Estas propiedades hacen a los compues-  
tos objeto del invento particularmente útiles en el tra-  
tamiento de varios padecimientos alérgicos.

Los compuestos de la presente invención son también  
15 relajantes de músculos lisos, v.g. broncodilatadores y son,  
por lo tanto, útiles en el tratamiento de padecimientos en  
los que pueden estar indicados tales agentes, como por ejem-  
plo, en el tratamiento de constricción bronquial. Los com-  
puestos de la presente invención son también vasodilatadores  
20 y por lo tanto son útiles en el tratamiento de padecimien-  
tos en los que pueden estar indicados dichos agentes, como  
por ejemplo en trastornos renales y cardíacos.

Así, este aspecto de la presente invención se re-  
fiere a un método útil para inhibir los efectos de la reac-  
ción alérgica que comprende la administración de una canti-  
25 dad efectiva de un compuesto seleccionado de aquellos repre-  
sentados anteriormente (A, B y C) o una composición farma-  
céuticamente aceptable no tóxica que incorpore dichos áci-  
dos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

30 La presente invención, en un tercer aspecto, está



404791

12

1 dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir  
los efectos de la reacción alérgica que comprende una can-  
tidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los re-  
presentados anteriormente (A, B y C), en mezcla con un ve-  
5 hículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

Al practicar el método de la presente invención,  
una cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descri-  
tos, o sus composiciones farmacéuticas, como se definieron  
anteriormente, se administra vía cualquiera de los métodos  
10 usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea sólo  
o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta  
invención u otros agentes farmacéuticos, tales como anti-  
bióticos, agentes hormonales, etc. Estos compuestos o compo-  
siciones se pueden administrar por vía oral, tópica, paren-  
15 teral o por inhalación y en dosis sólida, líquida o gaseosa,  
incluyendo tabletas, suspensiones y aerosoles, como se ex-  
pondrá después con más detalle. La administración se puede  
efectuar en una sola dosis con terapia continua o en una  
sola dosis con terapia libre. En las representaciones pre-  
20 feridas, el método de la presente invención se practica  
cuando el alivio de síntomas es específicamente requerido,  
o tal vez inminente, sin embargo, el método presente se prac-  
tica también con gran utilidad como un tratamiento continuo  
o profiláctico.

25 En vista de lo anterior, así como en consideración  
al grado o gravedad del padecimiento que está siendo trata-  
do, edad del individuo, etc., todos ellos factores determina-  
bles por experimentación rutinaria por un experto en la ma-  
teria, la dosis efectiva puede variar en un amplio intervalo.  
30 Generalmente, una cantidad efectiva puede oscilar entre

404791



1 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg de peso corporal por  
día y de preferencia alrededor de 0,01 a 100 mg por kg de  
peso corporal y por día. En términos alternativos, una can-  
tidad efectiva de acuerdo con esto varía generalmente entre  
5 aproximadamente 0,5 y 7000 mg por día y por individuo.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-  
ción de las composiciones aquí descritas pueden ser sólidos,  
líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden tomar  
la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepara-  
dos de efecto prolongado, soluciones, suspensiones, elixires,  
10 aerosoles y similares. Los vehículos pueden seleccionarse  
entre los diversos aceites incluyendo los de petróleo, de  
origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de  
cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sé-  
15 samo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmen-  
te para soluciones inyectables son: agua, solución salina,  
dextrosa acuosa y glicoles. Excipientes farmacéuticos ade-  
cuados son el almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa,  
sacarosa, gelatina, malta, harina de arroz, carbonato cálc-  
20 cico, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato sódi-  
co, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico, leche des-  
cremada desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y  
similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y sus for-  
mulaciones, se describen en "Remingtons Pharmaceutical  
25 Sciences" por E.W. Martin. Tales composiciones contendrán,  
en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto acti-  
vo junto con una cantidad adecuada del vehículo a fin de  
preparar la dosis apropiada para la correcta administración  
al paciente.

30 Los compuestos de la presente invención presentan  
actividad como inhibidores de los efectos de la reacción



404791

12-10-61

1

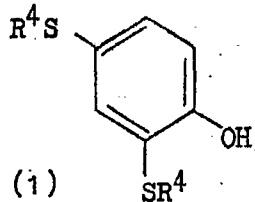
alérgica como se determinó por pruebas indicativas de dicha actividad que involucran anafilaxia cutánea pasiva, lo cual ha sido descrito sustancialmente, por ejemplo por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16, 749 (1969).

5

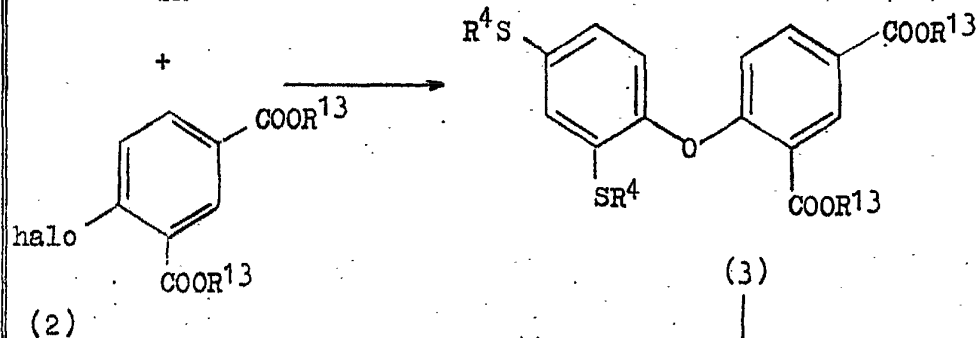
Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones:

Esquema de reacción A

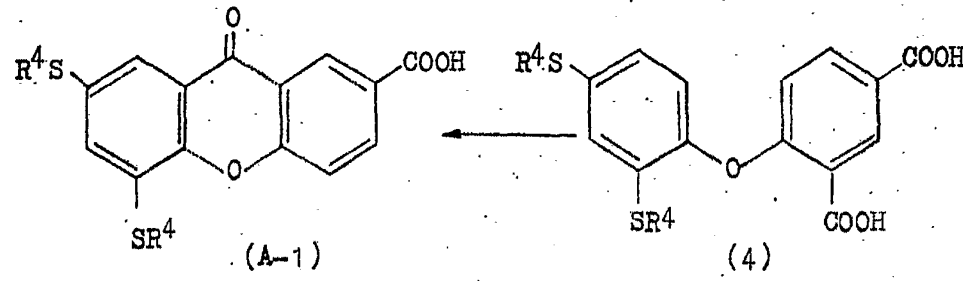
10



15



20



25

30

donde cada uno de los radicales R<sup>4</sup> es el definido anteriormente, halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferentemente



404791

1 bromo; y R<sup>13</sup> es alquilo inferior, preferiblemente metilo.

5 Con referencia al esquema de reacción anterior,  
un fenol orto, para-disustituído (SR<sup>4</sup>) (1) se condensa  
con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno  
20 (2), en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un  
medio de reacción líquido orgánico, preferentemente una ami-  
da orgánica tal como dimetilacetamida, dimetilformamida,  
N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc., para preparar  
el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-  
10 (o,p-feniloxi disustituído)-benceno (3).

15 La reacción se efectúa de preferencia en un medio  
de reacción orgánico inerte como los mencionados anterior-  
mente, o en mezclas adecuadas de uno o más de dichos medios.  
La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas  
entre 80° y 220°C aproximadamente preferiblemente entre  
alrededor de 120° a 200°C durante un periodo suficiente pa-  
ra completar la reacción, comprendido entre 2 y 24 horas  
aproximadamente.

20 La reacción consume las sustancias reaccionantes  
en la proporción de 1 mol del fenol sustituído por mol del  
dicarboalcoxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido  
cuproso. Sin embargo, las cantidades de los reactivos que  
se emplean no son críticas, obteniéndose siempre una can-  
tidad del compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier  
25 proporción de los reactivos. En las realizaciones pre-  
feridas la reacción se efectúa haciendo reaccionar entre  
aproximadamente 1 a 3 moles del compuesto fenólico susti-  
tuído con aproximadamente de 1 a 1,2 moles del compuesto  
dicarboalcoxi(inferior)halobenceno, en presencia de aproxi-  
madamente 0,5 a 0,6 moles de óxido cuproso. El medio de  
30

404791



1 reacción orgánico inerte, cuando se emplea, se usa en cantidades de disolvente.

5 Después, el compuesto preparado (3) se hidroliza en condiciones básicas para dar el correspondiente 1,3-dicarbóxi-4-(feniloxi o,p-disustituído) benceno (4). Las condiciones para la hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas convencionalmente en la técnica. Generalmente, la reacción de hidrólisis se efectúa usando un hidróxido de metal alcalino a 50-90°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción que  
10 varía entre 15 y 60 minutos aproximadamente, de preferencia en presencia de un medio de reacción orgánico inerte como los empleados en las reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. una solución alcanólica acuosa. Aunque se requieren 2 moles de la base por mol del compuesto (3), las cantidades empleadas no son críticas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemente se emplean entre 3 y 5 moles aproximadamente de la base por mol de compuesto (3), y el medio de reacción, si se emplea, se usa en cantidades de disolvente.

20 Después el compuesto diácido así preparado (4) se cicla con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfúrico, ácido fluorhídrico, o preferiblemente con ácido polifosfórico (APP) para dar el ácido 5,7-dialquil(inferior)-tio-xantona-2-carboxílico (A-1). La reacción se efectúa preferentemente pero en forma opcional en un medio de reacción orgánico inerte que incluye los empleados usualmente en reacciones químicas orgánicas, tal como dimetilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se efectúa  
25 además a temperaturas comprendidas entre 60° y 180°C apro-

30

404791



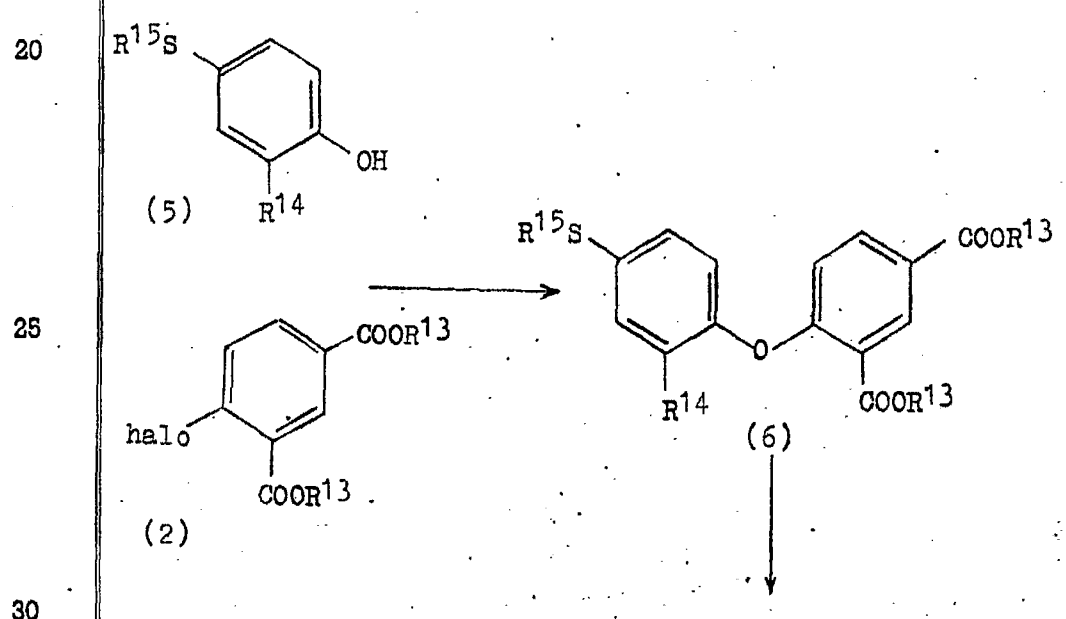
1 ximadamente y durante un periodo suficiente para que la  
reacción sea completa, que varía entre 15 y 90 minutos apro-  
ximadamente.

5 Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-  
nantes sobre la base de 1 mol de compuesto (4) por mol del  
reactivo de ciclación, la reacción puede efectuarse usando  
cualquier proporción de reactivos. En las realizaciones  
preferidas, sin embargo, la reacción se efectúa usando de  
20 a 50 moles aproximadamente del reactivo de ciclación por  
10 mol de compuesto de partida (4).

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos pre-  
sentes se preparan por tratamiento con un diazoalcano eté-  
reo o con el alcohol inferior deseado en presencia de un  
catalizador ácido.

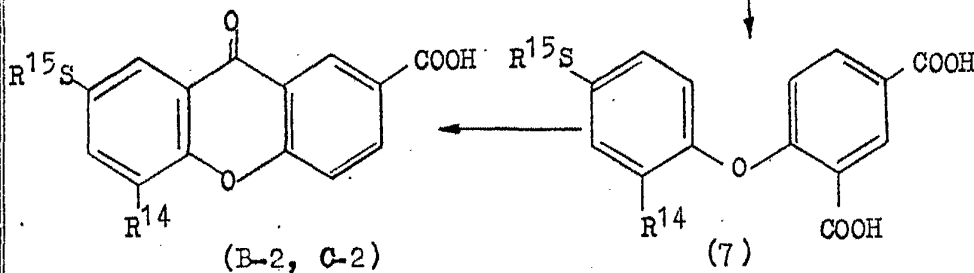
15 Algunos de los compuestos de la presente invención  
pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de  
reacción:

Esquema de reacción B



404791

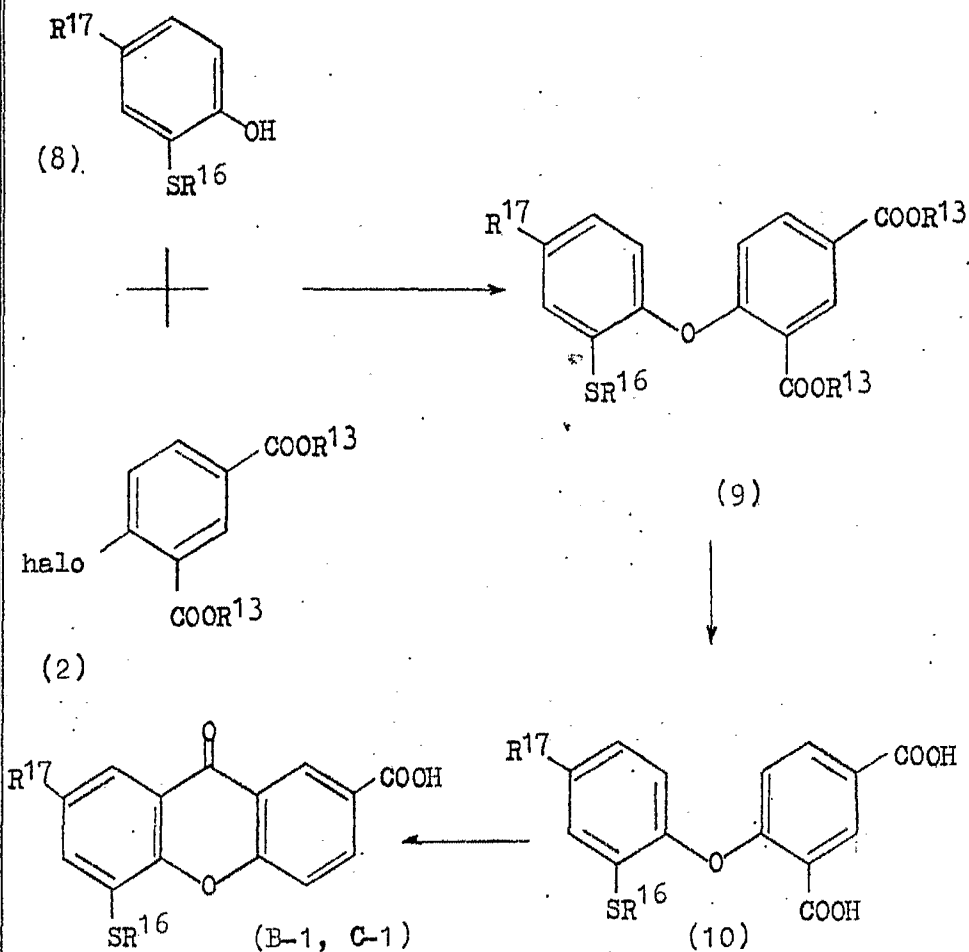
12 JUL 1972



donde halo y R<sup>13</sup> son los definidos anteriormente;  
 R<sup>14</sup> es alquilo inferior o alcoxi inferior; y  
 R<sup>15</sup> es alquilo inferior.

10 Algunos de los compuestos de la presente invención  
 pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de  
 reacción:

Esquema de reacción C



404791



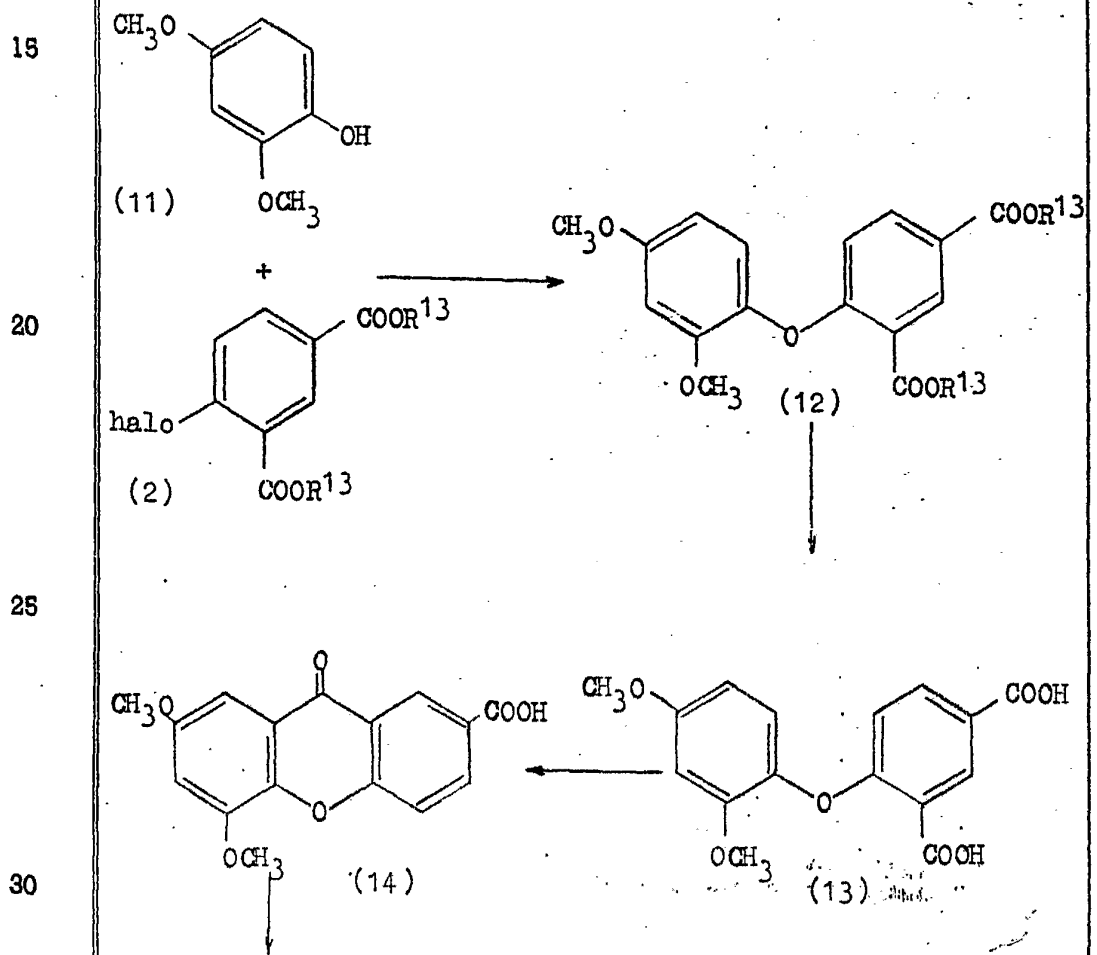
1972

1 donde halo y R<sup>13</sup> son los definidos anteriormente;  
R<sup>16</sup> es alquilo inferior y  
R<sup>17</sup> es alquilo inferior o alcoxi inferior.

5 Con referencia a los esquemas de reacciones anteriores B y C, los compuestos 5-alquilo inferior o-alcoxi (inferior)-7-alquil(inferior)tio (B-2, C-2) y los correspondientes compuestos 5-alquil(inferior)tio-7-alquilo o alcoxi inferior (B-1, C-1) se preparan como se describió más arriba en el esquema de reacción A para los compuestos 1 → A-1.

10 Métodos adicionales por los cuales se pueden preparar ciertos compuestos de la presente invención se establecen en el esquema de reacción siguiente:

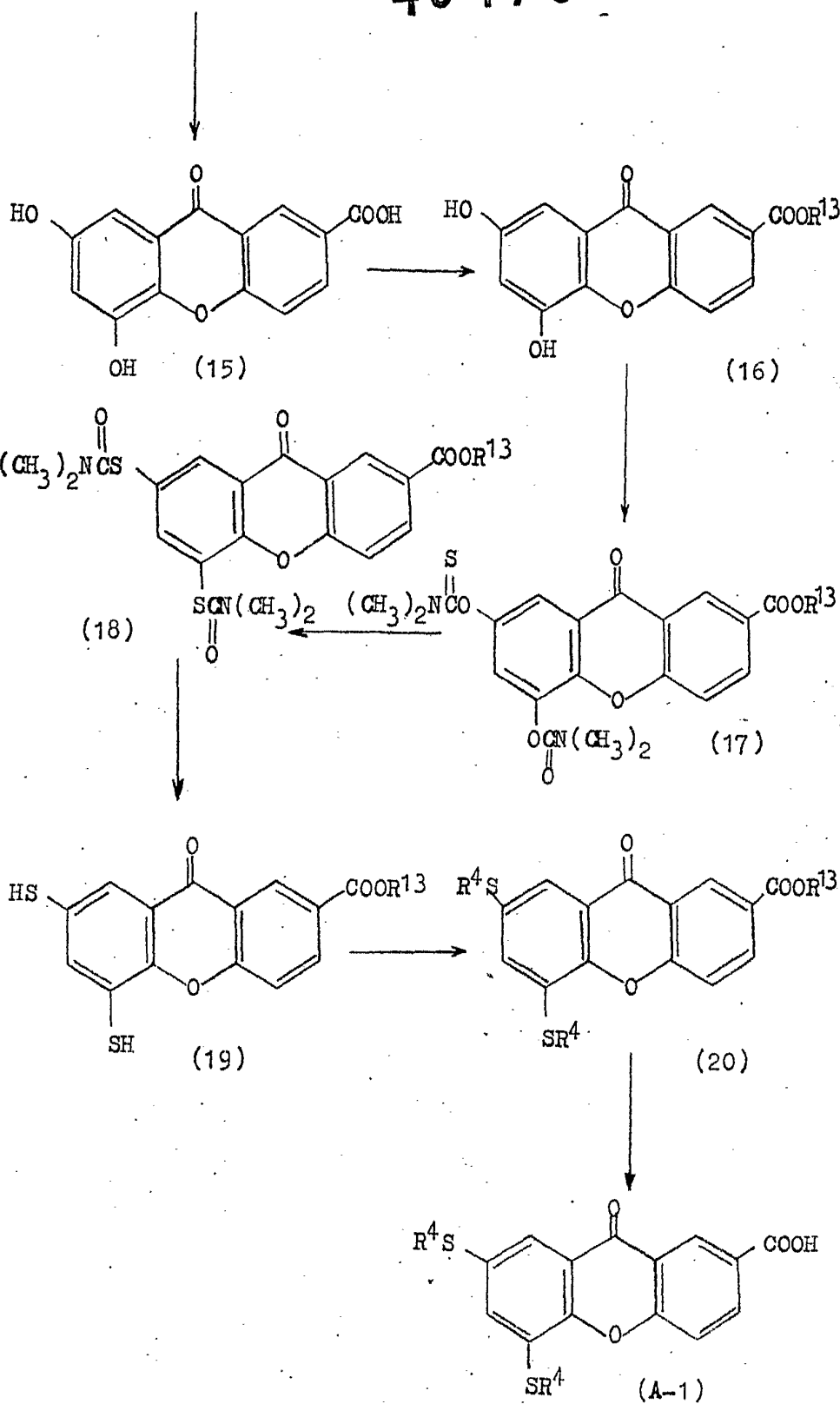
Esquema de reacción D



404791



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30





1 donde halo, R<sup>4</sup> y R<sup>13</sup> son los definidos anteriormente.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los  
ésteres del ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico (16)  
se preparan como se describió anteriormente en el esquema A  
para los compuestos 1 → A-1, incluyendo el paso (14 → 15),  
de hidrólisis de éteres metílicos con ácido bromhídrico o  
ácido yodhídrico y ácido acético, de preferencia a tempera-  
10 turas comprendidas entre 100° y 160°C aproximadamente, se-  
guido de esterificación convencional como por ejemplo con  
un alcohol inferior, en presencia de trazas de ácido sulfú-  
rico, a reflujo. Después, los compuestos (16) se tratan con  
un cloruro de dialquiltiocarbamoilo tal como cloruro de  
dimetiltiocarbamoilo en presencia de una base tal como un  
hidruro de metal alcalino, en un medio de reacción líquido  
15 orgánico, preferiblemente en una amida orgánica como las  
mencionadas arriba con respecto a la reacción (1 + 2 → 3)  
para dar los productos (17). La reacción se efectúa a tempe-  
raturas comprendidas entre 20° y 100°C aproximadamente de  
preferencia entre 60° y 80°C aproximadamente durante un  
20 periodo de tiempo suficiente para completar la reacción  
que varía entre 1 y 6 horas aproximadamente. En las realiza-  
ciones preferidas la reacción se efectúa haciendo reaccio-  
nar de 2,2 a 3,0 moles aproximadamente de cloruro de dial-  
quiltiocarbamoilo por mol de compuesto (16).

25 Los compuestos producidos (17) se transforman des-  
pués por reacción a una temperatura comprendida entre 200°  
y 250°C aproximadamente, preferiblemente entre unos 220°  
y 230°C aproximadamente durante un periodo comprendido en-  
tre 1 hora y 8 horas aproximadamente y en presencia de un  
30 medio orgánico tal como sulfolano, nitrobenceno, trietil-

404791

12



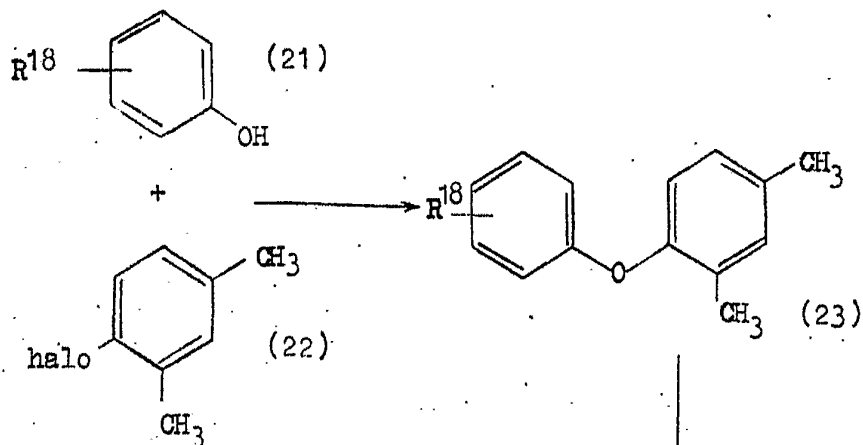
1 glicol, etc., el cual se emplea preferiblemente en cantidades de disolvente para dar los compuestos (18).

5 Los compuestos (18) se convierten después en los correspondientes 5,7-dimercaptoácidos (19) por hidrólisis básica tal como la que se describió anteriormente para la preparación de los compuestos (4) a partir de los compuestos (3). Los compuestos (19) se alquilan con un haluro de alquilo para dar los compuestos (20) que se hidrolizan en forma convencional a los ácidos (A-1).

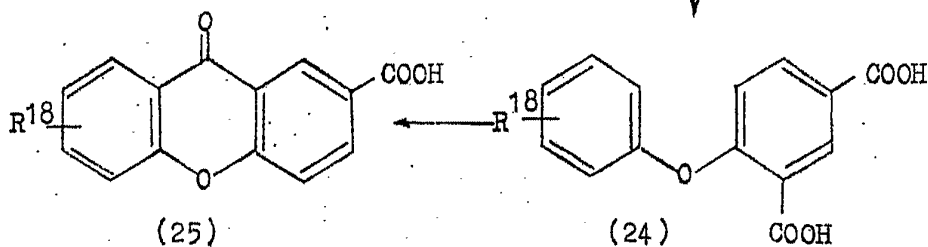
10 Un método básico alternativo por el que pueden prepararse algunos de los compuestos ilustrados anteriormente, se ilustra como sigue:

Esquema de reacción E

15



20



25

30 donde halo es el definido anteriormente y R<sup>18</sup> en las posiciones orto o para o en ambas posiciones es alcoxi inferior.

404791

12 JUN 1954



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Con referencia al esquema de reacción E, un fenol apropiado (21) se trata con 1,3-dimetil-4-halo(preferiblemente yodo)benceno (22), como se describió anteriormente, para preparar el 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (23) correspondiente. Este compuesto se oxida entonces, por ejemplo con permanganato potásico en terc-butanol acuoso, para dar el compuesto (24). Este compuesto se cicla después como se describió anteriormente, para dar el ácido xantona-2-carboxílico correspondiente (25) que puede tratarse por diversos métodos, como se describió arriba, para preparar algunos de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de partida que se usan en la presente invención son conocidos y pueden prepararse por procesos bien conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida (2) se preparan convenientemente por oxidación de un 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico, como se describió anteriormente (23→24), seguido de esterificación convencional. Los o,p-dialquiltiofenoles inferiores (1) se preparan convenientemente tratando el ácido o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-di(clorosulfonil)-benzoico. Este se reduce al correspondiente dimercapto compuesto con cinc y ácido clorhídrico en ácido acético. El compuesto resultante se dialquila con un halogenuro de alquilo inferior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato de dialquilo en hidróxido sódico acuoso, para dar el ácido o-alcoxi-m,m-di(alquiltio)benzoico. El último compuesto se descarboxila por calentamiento en presencia de cobre y quinoleína, y el compuesto resultante se hidroliza selectiva-

404791



1 mente con clorhidrato de piridina o con ácido bromhídrico en ácido acético, para dar el o,p-dialquil(inferior)tiofenol.

5 Los o,p-dialcoxifenoles de partida i.e., (11), se preparan por tratamiento de o,p-dihidroxiacetofenona con un haluro de alquilo apropiado y carbonato potásico en dimetilformamida para dar el compuesto dialcoxi correspondiente. Este último compuesto se trata en condiciones de Baeyer-Villiger con un perácido, v.g. ácido peracético o m-cloroperbenzoico en cloroformo conteniendo ácido p-toluensulfónico para dar el 1-acetoxi-2,4-dialcoxibenceno. Este último  
10 compuesto se hidroliza para dar los o,p-dialcoxi(inferior)-fenoles.

15 Los o-alquil o -alcoxi-p-alquiltiofenoles de partida i.e. (5) se preparan convenientemente tratando un o-alquil o alcoxifenol con ácido clorosulfónico en cloroformo seguido de reducción de cinc-ácido clorhídrico en ácido acético y luego alquilación como se describió anteriormente, (ver preparación de 1) o por tratamiento con un o-alquil o uno -alcoxifenol con dialquilsulfóxido y cloruro de hidrógeno gaseoso, para dar el cloruro de 3-alquil o -alcoxi-4-hidroxibenzodialquilsulfonio correspondiente. Este último  
20 compuesto se calienta para dar el o-alquil o -alcoxi-p-alquiltiofenol correspondiente.

25 Los o-alquiltio-p-alquil o -alcoxifenol de partida correspondientes i.e., (8) se preparan tratando un p-alquil o -alcoxifenol en condiciones de Friedel-Crafts, para dar el correspondiente compuesto o-acetílico. Este se oxida al ácido o-hidroxi-m-alquil- o -alcoxi-benzoico cuando se trata con ácido clorosulfónico seguido de reducción, alquilación y descarboxilación, como se describe anteriormente,  
30

404791



12 JUL 1972

1 proporcionando los compuestos deseados.

5 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de la presente invención se preparan como se describió anteriormente (v.g. 15→16) por tratamiento del ácido con un diazoalcano etéreo tal como diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior deseado en presencia de carbonato de litio, a la temperatura ambiente, o con el alcohol inferior deseado en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres de glicerina se preparan por  
10 tratamiento del ácido con cloruro de tionilo seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol protegidos adecuadamente (un solcetal) en piridina e hidrolizando el grupo protector del éster así formado con ácido diluído.

15 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos presentes se preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo seguido de tratamiento con amoníaco anhidro o una alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina.

20 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan tratando los correspondientes ácidos con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas de tales bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, férricas, sales de cinc, sales manganesas, de aluminio, sales mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina,  
25  
30



404791 12 JUL 1951

1 purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, cafeína y procaína. La reacción se efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 0°C a 100°C aproximadamente, de preferencia a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes miscibles con agua, típicos, son metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano, o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes, tales como sales de calcio o magnesio, el ácido libre de partida se trata con aproximadamente medio equivalente molar de una base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio se emplea aproximadamente un tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamente aceptable.

15 En la realización preferida de la presente invención, las sales de calcio y sales de magnesio se preparan tratando las correspondientes sales de sodio o potasio de los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 20°C a 100°C aproximadamente.

20 En la realización preferida de la presente invención, las sales de aluminio se preparan tratando los ácidos con por lo menos un tercio de equivalente molar de un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio, etc., en un disolvente hidrocarbonado, tal como benceno, xileno, ciclohexano, etc., a una temperatura de 20°C a 115°C aproximadamente.

25 En la presente memoria y reivindicaciones, por el

404791



1 término "alquilo inferior", se entiende un grupo alquilo  
conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono incluídos los grupos  
de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos,  
por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,  
5 isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,  
sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ci-  
clopentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende  
un grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es  
como el definido anteriormente. "Alquiltio inferior" es el  
10 grupo "S-alquilo inferior", donde "alquilo inferior" es el  
definido anteriormente.

Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos  
y farmacéuticamente aceptables", se indica respectivamente,  
un éster de "alquilo inferior" o glicerol, una amida no  
15 sustituida o monoalquilamida, dialquilamida, dialquiloamino-  
alquilamida, alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal  
como se definió anteriormente.

La nomenclatura que aquí se usa está de acuerdo  
con Chemical Abstracts, 56, Índice de Materias (1962, Enero-  
20 Junio).

Los siguientes ejemplos ilustran el método por el  
que puede practicarse la presente invención.

EJEMPLO 1

25 A) Una mezcla de 4,188 g de 1,3-dicarbometoxi-4-  
bromobenceno, 3,8 g de o,p-di(metiltio)fenol y 1,32 g de  
óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida se calienta a  
160°C y se mantiene a esta temperatura con agitación y  
bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando la cromatografía  
en capa delgada indica que la reacción es sustancialmente  
30 completa, la mezcla de reacción se diluye con agua y extrae

404791<sup>12</sup>



1 con éter dietílico-cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatografían en 150 g de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

5 B) Se combinan 3 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-(dimetiltio)feniloxi)benceno con 150 ml de hidróxido potásico al 5 % en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora, después de este tiempo se acidula, enfría y filtra para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

10 C) Dos gramos de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di-(metiltio)-feniloxi)benceno en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado se agita a 80°C por 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua de hielo y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavándose el precipitado con agua y después se recristaliza en ácido acético, para dar el ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

15 El procedimiento anterior puede practicarse usando alternativamente un 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halo como compuesto de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro-(o yodo)benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno, etc., con resultados similares. Asimismo, el procedimiento anterior, se puede practicar usando alternativamente un 2,4-dialquil(inferior)tiofenol como compuesto de partida para preparar los correspondientes ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carboxílicos, como por ejemplo,

25 ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico

30 ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico

404791



- 1 ácido 5,7-di-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(ciclopropiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(ciclobutiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 2

De acuerdo con los procedimientos A, B y C del Ejemplo 1, se preparan los ácidos 5-alkuil(inferior) o 5-alcóxi(inferior)-7-alkuilitio(inferior)-xantona-2-carboxílicos, v.g.:

- 15 ácido 5-metil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-etil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- 20 ácido 5-isobutil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-sec-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-terc-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-pentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-ciclopentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-metoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-etoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
- 30 ácido 5-n-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico

404791

1200



1 ácido 5-isobutoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico  
 ácido 5-sec-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico  
 ácido 5-terc-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico  
 ácido 5-n-pentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico  
 5 ácido 5-isopentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico  
 ácido 5-ciclopentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,  
 y los correspondientes derivados 5-sustituídos de los 22  
 compuestos en cada una de las series 7-etiltio, 7-n-propil-  
 tio, 7-isopropiltio-, 7-n-butiltio-, 7-isobutiltio-, 7-sec-  
 10 butiltio-, 7-terc-butiltio-, 7-n-pentiltio-, 7-isopentil-  
 tio-, y 7(ciclopentiltio) de los ácidos xantona-2-carboxí-  
 licos.

EJEMPLO 3

Se repite el Ejemplo 2 para preparar los ácidos  
 15 5-alquiltio(inferior)-, 7-alquil(inferior)- o alcoxi(infe-  
 rior)-xantona-2-carboxílicos, i.e.:

ácido 5-metiltio-7-metilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-etilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-n-propilxantona-2-carboxílico  
 20 ácido 5-metiltio-7-isopropilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-n-butilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-isobutilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-sec-butilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-terc-butilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-n-pentilxantona-2-carboxílico  
 25 ácido 5-metiltio-7-isopentilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-ciclopentilxantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-metoxixantona-2-carboxílico  
 ácido 5-metiltio-7-etoxixantona-2-carboxílico  
 30 ácido 5-metiltio-7-n-propoxixantona-2-carboxílico

404791 12



1 ácido 5-metiltio-7-isopropoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-metiltio-7-n-butoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-metiltio-7-isobutoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-metiltio-7-sec-butoxixantona-2-carboxílico  
5 ácido 5-metiltio-7-terc-butoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-metiltio-7-n-pentiloxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-metiltio-7-isopentiloxixantona-2-carboxílico y  
ácido 5-metiltio-7-ciclopentiloxixantona-2-carboxílico, y  
los correspondientes derivados de los 22 compuestos en ca-  
10 da una de las series 5-etiltio-, 5-n-propil-, 5-n-propil-  
tio-, 5-isopropiltio-, 5-n-butiltio-, 5-isobutiltio-,  
5-sec-butiltio-, 5-terc-butiltio, 5-n-pentiltio-, 5-iso-  
pentiltio-, y 5-(ciclopentiltio) de los ácidos xantona-2-  
carboxílicos.

15 EJEMPLO 4

De acuerdo con los procedimientos A, B y C del  
Ejemplo 1 se prepara el ácido 5,7-dimetoxixantona-2-car-  
boxílico a partir de o,p-dimetoxifenol.

20 Una mezcla de 11 g de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-  
carboxílico en 100 ml de yoduro de hidrógeno concentrado  
acuoso y 100 ml de ácido acético se calienta a reflujo du-  
rante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfría,  
diluye con agua y filtra. El precipitado se lava y seca pa-  
ra dar el ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico.

25 Alternativamente, el compuesto hidroxilado puede  
prepararse de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

30 Una mezcla de 4 g de ácido 5,7-dihidroxixantona-2-  
carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato  
de litio en 150 ml de dimetilformamida se agita a la tem-  
peratura ambiente durante un periodo de 16 horas. Después



40479 12 JUL 1952

1 de este tiempo la mezcla de reacción se vierte en ácido  
clorhídrico diluído y hielo y la mezcla resultante se  
extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a  
través de alúmina para dar el 5,7-dihidroxixantona-2-car-  
5 boxilato de metilo que puede recristalizarse en metanol.

A una solución de 6,2 g de 5,7-dihidroxixantona-2-  
carboxilato de metilo en 100 ml de dimetilformamida se  
agregan 2 g de hidruro sódico. La mezcla se agita durante  
10 minutos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se  
10 agregan después 6 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y  
la mezcla resultante se agita a 70°C durante 6 horas y  
después a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mez-  
cla se vierte entonces en 200 ml de agua conteniendo 1 ml  
de ácido acético, la mezcla resultante se filtra y el sólido  
15 se seca para dar el 5,7-di(dimetiltiocarbamoiloxi)-xantona-  
2-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 8 g de 5,7-di(dimetiltiocarbamoiloxi)-  
xantona-2-carboxilato de metilo y 150 ml de sulfolano, se  
agita a 230°C bajo nitrógeno. Después de 6 horas en estas  
20 condiciones, la cromatografía en capa delgada indica la  
ausencia de material de partida. La mezcla se enfría a  
80°C y se agregan lentamente 150 ml de agua caliente. Des-  
pués se enfría la mezcla y el sólido filtrado se lava con  
agua y seca para dar el 5,7-di(dimetilcarbamoiltio)xantona-  
25 2-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 7,5 g de 5,7-di(dimetilcarbamoiltio)-  
xantona-2-carboxilato de metilo, 10 g de hidróxido potási-  
co y 250 ml de etanol acuoso al 80 % se calienta a reflujo  
durante 1 hora. Después de este tiempo, se agregan 250 ml  
30 de agua y la mezcla se trata con carbón, se filtra y acidu-

404791-3



1 la. El producto se filtra y seca para dar el ácido 5,7-dimercaptioxantona-2-carboxílico.

5 Una mezcla de 4 g de ácido 5,7-dimercaptioxantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 50 ml de dimetilformamida se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo la mezcla se vierte en ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran sobre alúmina para dar el 5,7-di(metiltio)xantona-2-carboxilato de metilo, que puede recristalizarse en metanol.

10 Una mezcla de 720 mg de 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, 75 ml de etanol y 10 ml de hidróxido sódico al 5 % se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría después, se evapora parcialmente y acidula. El precipitado se filtra, lava y seca para dar el ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico que puede recristalizarse en ácido acético.

15 De forma similar se preparan los compuestos siguientes:

20 ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5,7-di(butiltio)-xantona-2-carboxílico  
25 ácido 5,7-di(pentiltio)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5,7-di(ciclopropiltio)-xantona-2-carboxílico y similares.

EJEMPLO 5

30 Una mezcla de 3 g del ácido 5,7-dimercaptioxantona-2-carboxílico en 150 ml de dimetilformamida, 5 ml de yoduro

404791



1 de metilo y 5 ml de carbonato potásico se agita durante 16  
horas a 60°C. La mezcla se vierte en ácido clorhídrico dilu-  
do y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo.  
Los extractos se cromatografían sobre alúmina usando cloruro  
5 de metileno para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato  
de metilo (i.e. 5,7-di(tiometoxi)-xantona-2-carboxilato de  
metilo), el cual puede recrystalizarse en cloruro de metile-  
no-metanol.

10 Una mezcla de 580 mg de 5,7-di(metiltio)-xantona-2-  
carboxilato de metilo, 30 ml de etanol, 5 ml de una solución  
saturada de carbonato sódico y 5 ml de agua se calienta a  
reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría entonces, se  
acidula y el precipitado se filtra para dar el ácido 5,7-  
di(metiltio)-xantona-2-carboxílico (i.e. ácido 5,7-di(tio-  
15 toxi)xantona-2-carboxílico) como el que se preparó en el  
método alternativo descrito en el Ejemplo 1.

20 Una mezcla de 0,8 g de ácido 5,7-dimercaptioxantona-  
2-carboxílico, 2 ml de 2-bromopropano y un exceso de carbo-  
nato potásico en 50 ml de dimetilformamida, se agita duran-  
te 24 horas a 75°C. Se agregan ácido clorhídrico y etanol,  
el precipitado formado se filtra y lava. El sólido se saponi-  
fica con carbonato sódico en metanol acuoso (30 minutos a  
reflujo). La solución alcalina se diluye con agua, se trata  
con carbón, se filtra y acidula para dar el ácido 5,7-di-  
25 (isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, el cual puede recrystalizarse de tetrahidrofurano-acetato de etilo.

Lo anterior es también útil como una alternativa al  
método del Ejemplo 1 para la preparación de los compuestos  
presentes.

30

404791



EJEMPLO 6

1 Una mezcla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metil-  
tio)feniloxi-benceno, 75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml  
de sulfolano se agita a 125°C durante 2 horas. Al cabo de  
5 este tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en agua,  
filtra y el precipitado se lava. El precipitado se recris-  
taliza en ácido acético (carbón) para dar el ácido 5,7-di-  
(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

10 El procedimiento anterior puede practicarse similar-  
mente usando otros o-, p-, u o,p-alquiltiofenoles inferio-  
res como materias primas, para preparar los correspondien-  
tes productos, por ejemplo:

ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 7

20 Una mezcla de 4,5 g de ácido 5,7-di(metiltio)-xanto-  
na-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbo-  
nato de litio en 75 ml de dimetilformamida se agita a la  
temperatura ambiente durante un periodo de 18 horas. Des-  
pués de este tiempo la mezcla reaccionante se vierte en  
ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resul-  
tante se filtra y lava para dar el 5,7-di(metiltio)-xantona-  
25 2-carboxilato de metilo.

Se repite el procedimiento anterior empleando otros  
yoduros de alquilo alternativos, para preparar los corres-  
pondientes ésteres de alquilo inferior, v.g.:

30 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo

404791



- 1 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de isopropilo
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de isobutilo
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de sec-butilo
- 5 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de terc-butilo
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

De forma similar los otros ácidos xantona-2-carboxílicos presentes que contienen sustituyentes en las posiciones 6-5 y 7, preparados como se describió anteriormente, puede convertirse en los correspondientes ésteres de ácido v.g.:

- 10 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo
- 5-metiltio-7-isopropoxixantona-2-carboxilato de etilo
- 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5-etil-7-(etiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, etc.

15 Los ésteres se preparan también por tratamiento del ácido con el alcanol inferior apropiado bajo reflujo y en presencia de ácido, para dar, por ejemplo:

- 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo y
- 5,7-dimercaptoxantona-2-carboxilato de etilo.

20 EJEMPLO 8

A una solución de 10 g del ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se le agrega la cantidad teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al 90 %. La mezcla de reacción se concentra entonces a vacío para dar el 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato sódico.

25 En forma similar se preparan las sales de potasio y litio. Análogamente, sustituyendo como reactivo la sal de sodio por la sal metálica apropiada, v.g. cloruro de calcio, cloruro de manganeso, etc. se preparan las otras sales de

30

404791



- 1 ácidos xantona-2-carboxílicos, por ejemplo:
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de magnesio
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de calcio
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de aluminio
- 5 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato ferroso
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de cinc
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de manganeso
- 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar se preparan las sales de los otros  
10 ácidos xantona-2-carboxílicos disustituídos en C-5,7 por  
ejemplo:

- 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxilato potásico
- 5-isopropil-7-metiltioxantona-2-carboxilato sódico
- 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato potásico
- 15 5,7-di(ciclopropiltio)-xantona-2-carboxilato sódico, etc.

EJEMPLO 9

A una mezcla de 50 ml de amoniaco acuoso concentra-  
do en 500 ml de metanol se agregan 20 g de ácido 5,7-di(me-  
tiltio)-xantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agi-  
ta durante 2 horas y después se evapora a sequedad para  
20 dar la sal de amonio del ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-  
carboxílico.

Una solución de 10 g del ácido 5,7-di(metiltio)-  
xantona-2-carboxílico en 50 ml de cloruro de tionilo, se  
calienta a reflujo durante 1 hora. La solución se evapora  
después a sequedad para dar el cloruro de ácido correspon-  
diente, al cual se agrega una solución etérea concentrada  
de amoniaco. La solución resultante se evapora, obtenién-  
dose la amida del ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carbo-  
xílico.

30



1 De forma similar se pueden preparar las alquilamidas inferiores usando en el procedimiento anterior monoalquilaminas o dialquilaminas en vez de amoniaco. Así se preparan por ejemplo:

5 amida del ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico

N-metilamida del ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico

N,N-dimetilamida del ácido 5-(metiltio)-7-metilxantona-2-carboxílico

10 N,N-dietilamida del ácido 5,7-di-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico

N,N-dietilamida del ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico

15 N-etilamida del ácido 5-etoxi-7-etiltioxantona-2-carboxílico

N,n-propilamida del ácido 5-propil-7-(propiltio)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 10

20 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol acuoso se agregan 20 g del ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 16 horas. Se evapora entonces bajo presión reducida, para dar la sal de procaína del ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

25 Análogamente se preparan las sales de lisina, cafeína y arginina de este compuesto. Asimismo, se obtienen por ejemplo las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos disustituídos en C-5,7, por ejemplo:

30 sal de procaína del ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico

-32-  
404791



1200

- 1 sal de cafeína del ácido 5-(propiltio)-7-n-butoxixantona-2-carboxílico
- sal de lisina del ácido 5,7-di(di-terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico
- 5 sal de procaína del ácido 5-(sec-butiltio)-7-sec-butoxi-xantona-2-carboxílico y
- sal de arginina del ácido 5,7-di(ciclobutiltio)-xantona-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 11

10 Los siguientes procedimientos ilustran el método por el cual se preparan las composiciones farmacéuticas de los compuestos presentes.

Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de una solución de fosfato ácido de sodio (9,47 g/l de agua). Se agregan entonces 20 ml de una solución de monofosfato de sodio (8,0 g por litro de agua). La solución resultante que tiene un pH de 7,38 se esteriliza en una autoclave. Este vehículo se agrega entonces al ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico sólido, seco, para dar una preparación adecuada para inyección intravenosa conteniendo 2,5 mg de ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico por mililitro de composición total.

15

20

#### EJEMPLO 12

25 El siguiente procedimiento ilustra una prueba para los compuestos de referencia.

Ratas hembra normales (Sprague-Dawley) de 150 a 200 g cada una se sensibilizan pasivamente en forma intradérmica por inyección de suero de rata reagínico antialbúmina de huevo. Después de 24 horas cada rata se ataca intravenosamente con 1 ml de azul de Evans al 0,5 %, 1 mg de

30

404791



1 albúmina de huevo y 10 mg de ácido 5,7-dimetoxi-xantona-2-  
carboxílico. Las ratas control no reciben ácido 5,7-dimeto-  
xi-xantona-2-carboxílico. La coloración azul en la piel se  
registra de 15 a 25 minutos después. Las ratas que reciben  
5 el ácido 5,7-dimetoxi-xantona-2-carboxílico exhiben una  
inhibición de 100 % de la reacción alérgica en tanto que  
las ratas de control no presentan inhibición.

10 El procedimiento anterior se repite utilizando áci-  
do 5,7-dimetilxantona-2-carboxílico, con resultados simila-  
res. El procedimiento anterior se repite por administra-  
ción oral, con resultados similares.

15 Los derivados 5,7-disustituídos de ácidos xantona-  
2-carboxílicos se administran por vía oral forzada a dosis  
de 20 mg por animal, 15 minutos antes del ataque. Después  
de 20 a 30 minutos del ataque se mide el grado de la colo-  
ración azul de la piel, con resultados similares.

20 La inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-  
anticuerpo en ratas se considera como representativa de la  
inhibición de reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en  
humanos, que ocurren durante episodios alérgicos.

25 Para el grado provocado de condición asmática por  
cambios en la resistencia al paso del aire en la espiración  
se hacen determinaciones en sujetos que han sido atacados  
por inhalación de antígenos. Los compuestos presentes se  
administran bajo la forma de aerosol, por inhalación, pre-  
viamente al ataque con el antígeno. La prevención de condi-  
ciones asmáticas por la administración de los compuestos  
se demuestra por una disminución en la resistencia al paso  
del aire y otras mejorías subjetivas, por ejemplo, la re-  
ducción de la tos.  
30

40479 40479

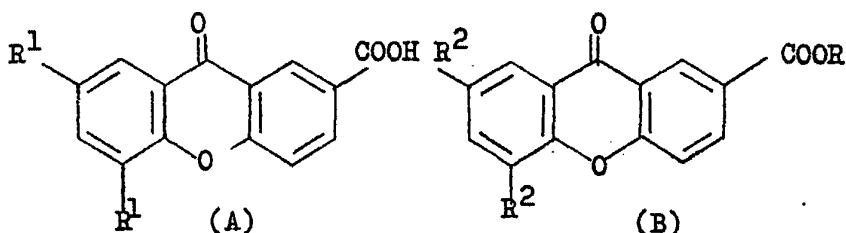


REIVINDICACIONES

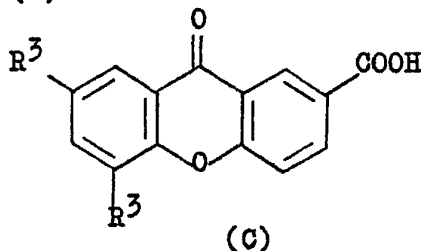
1

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos xantona-carboxílicos disustituídos entre los representados por las fórmulas:

5



10



15

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables,

20

donde cada grupo R<sup>1</sup> es alquil(inferior) tío un grupo R<sup>2</sup> es alquil(inferior) tío y el otro es alquilo inferior y

un grupo R<sup>3</sup> es alquil(inferior)tío y el otro es alcoxi inferior; cuyo procedimiento consiste en:

25

1) condensar un o,p-di(alquiltío) fenol con un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(o,p-dialquiltiufeniloxi)benceno, hidrolizar en medio básico este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dialquiltiufeniloxi)benceno y ciclar este último para dar el correspondiente ácido 5,7-di(alquiltío)xantona-2-carboxílico; o

30

404791

31 EN 1972



1

2) opcionalmente convertir un producto de la etapa 1) en sus correspondientes ésteres, amidas y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

5

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS DISUSTITUIDOS.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de julio del 1.972.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30